

# Meilensteine des Medizinischen Ozons

## Eröffnungsvortrag anlässlich des 15. Ozon-Weltkongresses 2001, London

Renate Viebahn-Haensler  
Nordring 8, D-76473 Iffezheim, Germany

### Medizinisches Ozon im Blickpunkt der Kritik

Könnte man Medizinisches Ozon in Pillen pressen, in der richtigen Dosierung abpacken, als stabile Infusionslösung lagern und gar als OTC-Produkt verkaufen, wären viele Probleme gelöst. Seit seiner Entdeckung durch SCHÖNBEIN im Jahre 1839 begleitet das Ozon und besonders das medizinische Ozon immer auch ein negatives Image. Deshalb schlug schon 1865 JUSTUS VON LIEBIG vor, diesen Januskopf „Ozon“ weniger anstößig als „Ozonisierten Sauerstoff“ zu bezeichnen. Das klingt zwar feiner, aber der Januskopf bleibt.

Seit der Einführung der Ozontherapie in die Medizin in den 50er Jahren wird ihr Wert und Unwert leidenschaftlich und kontrovers diskutiert. Und natürlich siedeln sich besonders in der Umgebung biologischer Heilverfahren immer auch Scharlatane an; hiermit hatte und hat die Ozontherapie zweifellos zu kämpfen.

Heute versteht sich die Ozontherapie als echtes Komplementärmedizinisches Behandlungsverfahren, das den wissenschaftlichen Dialog zwischen Lehrmedizin und Komplementärmedizin sucht. Kritische Diskussionen haben die Grundlagenforschung des Medizinischen Ozons aktiviert, dazu geführt, dass komplikationsbeladene Behandlungsmethoden wie die intravasale Verabreichung des Gasgemisches oder Druckinfusionen eliminiert und durch risikoarme Applikationstechniken ersetzt wurden.

Richtlinien zur hygienischen Vorgehensweise bei der extrakorporalen Blutbehandlung mit Ozon wurden erstellt und Hygiene-Sets entwickelt, um einen weitestreichenden Infektionsschutz und eine sichere Anwendung des Medizinischen Ozons zu gewährleisten.

Zwar stehen groß angelegte Placebo-kontrollierte Doppelblind-Studien nach wie vor aus, doch eine Vielzahl von Fallberichten, aber auch kontrollierter klinischer Studien haben geholfen, Dosierungen, Behandlungs-Schemata und Applikationstechniken zu standardisieren. Ozongeneratoren mit photometrischen Messeinheiten (OZONOSAN) erfüllen die differenzierten Konzentrations- und Dosierungsanforderungen für die verschiedenen Indikationsbereiche.

### State of the Art

### **Die Indikationen und der zugrunde liegende Wirkungsmechanismus**

Im Laufe der Jahrzehnte haben sich einige wenige, wesentliche Indikationen des medizinischen Ozons herauskristallisiert, von einer Vielzahl von Fallberichten in Klinik und Praxis gestützt. Die jeweils zugrunde liegenden physiologischen Wirkmechanismen des Ozons sind heute weitgehend geklärt und bilden eine plausible wissenschaftliche Grundlage für den therapeutischen Einsatz ( siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Die Indikationen des Medizinischen Ozons und der zugrunde liegende Wirkmechanismus

| <b>Indikationen</b>   | <b>Wirkungsmechanismus</b>   |
|---|--|
| Externe Ulcera und Hautläsionen   | Desinfektion,<br>Wundreinigung und Wundheilung   |
| Arterielle Durchblutungsstörungen   | Aktivierung des Erythrozyten-<br>Stoffwechsels<br>mit verbesserter Sauerstoff-Freisetzung.<br>Aktivierung der enzymatischen<br>Antioxidantien und Radikalfänger  |
| Immundefizit und Immundysbalance, wie <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chronische Form der Hepatits B und C,</li> <li>• Supportive Therapie bei Krebspatienten</li> <li>• Supportiv bei rheumatoider Arthritis</li> </ul> | Aktivierung der immunkompetenten Zellen und Freisetzung von Zytokinen wie Interferonen und Interleukinen. Modulation des Immunsystems. Verbesserung der antioxidativen Kapazität durch Aktivierung der biologischen Antioxidantien und Radikalfänger |
| Entzündungen, besonders <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kniegelenksarthrose</li> <li>• Gonarthrose</li> <li>• Kniegelenksverletzungen</li> </ul>   | Antiinflammatorischer Effekt <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktivierung der antioxydativen Enzyme und Radikalfänger.</li> <li>• Aktivierung der immunkompetenten und Knorpelzellen mit Freisetzung von TGF-β.</li> </ul>                   |
| Zahnmedizin <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nach Zahnextraktion,</li> <li>• Infektionen der Mundhöhle z.B. durch Candida,</li> <li>• Aphthen,</li> <li>• Parodontose.</li> </ul>   | Desinfektion,<br>Wundreinigung,<br>Wundheilung.  |

### **Die Applikationsformen**

Gasförmige Medikamente sind etwas ungewöhnlich , daher mussten für den sicheren Einsatz des Ozons spezielle Applikationstechniken entwickelt werden: Für den lokalen

Einsatz bei der Behandlung externer Wunden hat sich die Ozonbehandlung in Form des transcutanen Gasbades bewährt, das zum Beispiel als Unterdruckverfahren im geschlossenen System eine ozonfreie Raumlufte gewährleistet. Ozonwasser, dessen Einsatz insbesondere aus der Zahnmedizin bekannt ist, lässt sich optimal als Spray oder Kompresse nutzen.

Neben der rektalen Insufflation, die vornehmlich der Behandlung von Darmerkrankungen dient, aber auch systemisch eingesetzt wird, hat sich die extrakorporale Blutbehandlung als die systemische Applikationsform der Wahl etabliert:

In einem geschlossenen, druckfreien System werden 50 bis 100 ml Patientenblut extrakorporal mit der entsprechenden Ozondosis in feinsten Verteilung durchperlt (Mikroperlsystem), um eine möglichst große Anzahl der roten und weißen Blutkörperchen zu erreichen und deren Stoffwechsel zu aktivieren. Es wird also quasi ein körpereigenes Medikament hergestellt und in Form aktivierter Erythrozyten und immunkompetenter Zellen als normale Tropfinfusion reinfundiert. Unter Beachtung der Hygienevorschriften, Verwendung von Einmalsystemen und ozonresistenten Materialien ist diese Methode ausgesprochen risikoarm.

In der Schmerztherapie des Bewegungsapparates lässt sich Ozon supportiv als intramuskuläre bzw. intraartikuläre Injektion verabreichen.

### **Meilensteine in der Entwicklung der Ozontherapie**

Die Anfänge eines breiteren klinischen Einsatzes des Ozons sind mit den Namen A. Wolff, Payr und Aubourg verbunden, bei denen die lokalen Applikationsformen im Vordergrund standen. So hat A. Wolff im ersten Weltkrieg jauchende Wunden, vereiterte Knochenbrüche, Phlegmonen und Abszesse bei Kriegsversehrten behandelt und in einer ersten Publikation bereits 1915 festgehalten. Wesentliche Impulse verdankt die Ozontherapie dem Chirurgen Erwin Payr, der 1935 anlässlich der 59. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie in Berlin eine 290 Seiten umfassende Publikation „Über Ozonbehandlung in der Chirurgie“ vorlegte, die als eigentlicher Beginn der Ozontherapie zu werten ist. Haben sich auch heute die Behandlungsmethoden stark verändert, so sind doch die meisten Applikationsformen bereits bei Payr beschrieben. Parallel dazu hat Aubourg in Paris das „Ozonklistier“ als rektale Ozoninsufflation etabliert und die lokale Wirkung bei infektiösen Darmerkrankungen, aber bereits auch die systemische Wirkung genutzt.

Bis weit in die 50er Jahre des 20. Jahrhunderts geriet der medizinische Einsatz des Ozons wieder in Vergessenheit: besonders der Mangel an ozonresistenten Materialien wie Kunststoffen machte eine lokale Ozonanwendung zur Wundbehandlung oder die rektale Insufflation sehr aufwendig, die erhebliche Ozonbelastung der Raumlufte den Umgang mit Ozon praktisch unerträglich. Als Hänslers 1958 einen ersten medizinischen Ozongenerator OZONOSAN vorstellte, der Ozon-Sauerstoffgemische in therapeutisch variablen Dosierungen zuließ und ozonresistente Kunststoffe als Verbrauchsmaterial zur Verfügung standen, konnten gemeinsam mit Hans Wolff die Grundlagen der modernen Ozontherapie erarbeitet werden.

Immer wieder zurückgreifend auf die umfangreichen Publikationen von Payr und Aubourg hat H. Wolff in der Folge die extrakorporale Blutbehandlung in die Therapie eingeführt, Werkmeister eine lokale Behandlungsmethodik in Form der „Ozon-Unterdruckbegasung“ entwickelt und Rokitansky als Chirurg erste umfangreichere

Studien zur topischen und systemischen Behandlung der diabetischen Gangrän vorgelegt. Knoch hat die rektale Insufflation in die Proktologie eingeführt und ihren Wert in einer kontrollierten Proktitis-Studie erneut bestätigt.

Eine Vielzahl der bei Payr beschriebenen Indikationen wurde inzwischen zugunsten anderer wirksamerer Verfahren verlassen, bei einigen lässt sich das medizinische Ozon komplementär zu einer Basistherapie einsetzen. Dies gilt besonders für den rheumatischen Formenkreis und entzündliche Gelenkerkrankungen, für die Fahmy ein breites Therapiekonzept entwickelt hat.

Obwohl vergleichsweise einfach in Applikationsformen und Wirkmechanismen, hat sich doch die Ozonanwendung in der Zahnmedizin sehr zaghaft entwickelt. Als Mentor gilt der Schweizer E. Fisch, der selbst Payr mit Ozon bekannt gemacht hatte und 1952 eine Dissertation und erste Publikation zum Einsatz des Ozons in der Zahnmedizin vorlegte. Erst Ende der 80er Jahre zieht das medizinische Ozon wieder in die zahnmedizinische Forschung ein ( Kirschner und Filippi).

Tabelle 2 und 3 markieren die Entwicklungsstufen von Indikationen und Applikationen, von Wirkung und Wirkungsmechanismen als Meilensteine, die zum derzeitigen Stand der Ozontherapie geführt haben. (Diese Zusammenstellung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit ).

Tabelle 2 : Meilensteine des Medizinischen Ozons: Applikationen und Indikationen.

|   | <b>Applikationen und Indikationen</b>   | <b>Publikationen</b> |      |
|---|---|----------------------|------|
| Chirurgie                               | Topische Behandlungen bei: infizierten Wunden, Phlegmonen, infizierten Knochenbrüchen, Abszessen und Fisteln.   | A. Wolff             | 1915 |
|   |   | E. Payr              | 1935 |
|   | Ozon Einläufe als rektale Insufflation des Ozon – Sauerstoffgemisches bei: Proktitis, Colitis and Fisteln mit Hilfe eines Seidenkatheters.  | P. Aubourg           | 1937 |
| Medizinischer Ozongenerator<br>OZONOSAN | Ermöglicht eine exakte, konzentrationsabhängige Ozon-Applikation  | J. Hänsler           | 1958 |
| Allgemeinmedizin                        | Große Ozon-Eigenblutbehandlung in Form einer extrakorporalen Blutbehandlung als Beginn einer risikoarmen , systemischen Ozontherapie, die die intravasalen Gasinjektionen ablöst. | H. Wolff             | 1968 |

|             |   |   |                  |
|-------------|---|---|------------------|
| Chirurgie   | Ozon-Unterdruckbegasung als topische Applikationsform bei: Decubitus, diabetischer Gangrän, Strahlenschäden, Wundheilungsstörungen. | H.Werkmeister                                     | 1981             |
|             | Diabetische Gangrän, arterielle Durchblutungsstörungen  | O. Rokitansky                                     | 1982             |
|             | Rektale Applikation bei Proktitis und Colitis   | H.G. Knoch  | 1987             |
| Orthopädie  | Intraartikuläre Injektionen bei Kniegelenksarthrosen, Gonoarthrose und supportiv bei Rheumatoider Arthritis.                        | Z. Fahmy  | 1981             |
|             |   | E. Riva-Sanseverino                               | 1989             |
| Zahnmedizin | Einsatz von Ozon-Wasser: Desinfektion, Parodontose und zur Wundheilung.   | E.A. Fisch  | 1952             |
|             |   | R. Türk   | 1976             |
|             | Desinfektion von zahnärztlichen Behandlungseinheiten.<br><br>Epitheliale Wundheilung  | H. Kirschner, A. Filippi et al.<br><br>A. Filippi | 1991<br><br>2001 |

Table 3: Meilensteine des Medizinischen Ozons: Pharmakologie

|                                    | <b>Pharmakologische Wirkung</b>  | <b>References</b>                      |                  |
|------------------------------------|--|--|------------------|
| Ozon und Blut-in vitro und in vivo | Wirkungen des Ozons auf den Erythrozytenstoffwechsel in vitro.   | Buckley et al                          | 1975             |
|                                    | Peroxid Bildung in Vollblut und Plasma. Wirkung auf den Erythrozyten-Stoffwechsel und andere Blutparameter in vitro and in vivo. | Washüttl et al.<br><br>Washüttl et al. | 1977<br><br>1986 |

|  |   |                    |      |
|--|---|--------------------|------|
| Wirkung des Ozons auf menschliche Leukozyten und andere immunkompetente Zellen | Induktion von Zytokinen wie Interferon- $\gamma$ und $\beta$ , Interleukinen-1,2, 6 .... durch Ozon in Form der „Großen Ozon-Eigenblutbehandlung“   | Bocci et al.       | 1990 |
| Blut und Plasma  | Aktivierung der körpereigenen Antioxidantien und Radikalfänger wie SOD, G6PDH, GSH pox or GSHred....als Schutz vor Reperfusionsschäden durch Freie Radikale.  | Leon, Bocci et al. | 1998 |
|  |   | Peralta et al.     | 1999 |
| Ozon und Prävention: Zell- und Tiermodelle                                     | Verbesserung der Überlebensrate bei der letalen, septischen Peritonitis im Tiermodell. Synergismen mit Antibiotika.<br><br>Wachstumshemmung von Plasmodium falciparum in infizierten Erythrozyten durch Ozon-Vorbehandlung. | Schulz et al.      | 1999 |
|  |   | Lell et al.        | 2001 |

### **Pharmakologische Aspekte**

Während die desinfizierende Wirkung des Ozons, wie sie auch klinisch bei der Wundbehandlung genutzt wird, inzwischen eine 100 Jahre alte Tradition aufweist, sind genauere Kenntnisse der pharmakologischen Eigenschaften des Ozons jüngerer Datums. Erste Untersuchungen zur Peroxidbildung in Vollblut und Blutplasma stammen aus dem Arbeitskreis Washüttl und von Buckley und Mitarbeitern : „Ozone and Human Blood“, die in Verbindung mit den in vivo Untersuchungen von Rokitansky und Washüttl weitgehend Klarheit über die Aktivierung des Erythrozyten Zellstoffwechsels durch Ozon brachten.

Wenngleich von Washüttl auch erste Untersuchungen zur Immunaktivierung unter Ozontherapie publiziert wurden, so konnte hier erst Bocci mit seinen Untersuchungen zur „Aktivierung immunkompetenter Zellen durch Ozon“ einen echten Durchbruch erzielen. Einer ersten Publikation im Jahre 1990 : „Studies on the Biological Effects of Ozone. 1. Induction of Interferon- $\gamma$  on Human Leucocytes“ folgten inzwischen „Studies on the Biological Effects of Ozone“ 2 –12, die bis heute wesentliche Meilensteine in der Entwicklung der Ozontherapie darstellen:

Die Aktivierung immunkompetenter Zellen bei der extrakorporalen Blutbehandlung induziert nach Reinfusion eine Kaskade immunologischer Reaktionen- ein

Erklärungsmuster für einen Großteil der Ozontherapie-spezifischen Indikationen (siehe hierzu auch Tabelle 1).

Gleichzeitig und parallel zu Arbeiten von Bocci haben Peralta und Mitarbeiter die Aktivierung der körpereigenen Antioxidantien und Radikalfänger nachgewiesen: Eine präventive Ozonapplikation in Form der rektalen Insufflation führt zu einem Schutz vor Reperfusionsschäden bei hepatischer Ischämie (Peralta et al 1999).

Ozon und Prävention ist auch das Thema einer Studie zur letalen Peritonitis im Tiermodell, erstmals vorgestellt 1999: eine 5-malige präventive intraperitoneale Ozoninjektion senkt die Letalität von 95 auf 35 %; in der Kombination einer präventiven Ozongabe (5x **vor** Infektion) und einer therapeutischen Antibiotika Verabreichung (2x **nach** Infektion) lässt sich die Letalität sogar auf 80 bzw. 100 % senken. Dies sind erste Untersuchungen zur synergistischen Wirkung von Ozon und Antibiotika (Schulz et al. 1999).

Eine ebenfalls präventive Ozonwirkung beweist die Wachstumshemmung von Plasmodium falciparum (Erreger der Malaria tropica) in infizierten menschlichen Erythrozyten ohne sichtbare Hämolyse (Lell et al.2001).

### **Meilensteine in naher Zukunft?**

Synergismen zwischen dem Einsatz des Medizinischen Ozons und Antibiotika eröffnen eine neue Sichtweise und sollten zu einem intensiven Dialog zwischen Lehrmedizin und Komplementärmedizin führen. Unter dem Aspekt der Prävention wird sich möglicherweise der Indikationsbereich verändern: neue Indikationen wie supportive und präventive Maßnahmen werden den klassischen hinzugefügt, andere verlassen.

Eine groß angelegte kontrollierte klinische Studie zum Beispiel zur chronischen Hepatitis B oder C wäre ein erster Meilenstein in absehbarer Zukunft.

### **Literatur**

Aubourg, P. " Colibacillose aigue, colibacillose chronique: ameliorations cliniques notables par un traitement d'ozone » Bull. mem. Paris 140 : 644-645 (1936)

Bocci, V., Paulesu, L. "Studies on the Biological Effects of Ozone. 1. Induction of Interferon- $\gamma$  on Human Leucocytes" Haematologica 75: 510-515 (1990)

Buckley, R.D., Hackney, M.D., Clark, K., Posin, C. "Ozone and Human Blood" Arch Environ Health 30: 40-43 (1975)

Fahmy, Z. " Ozon-Sauerstofftherapie in der Rheumatologie" Proceedings 5. Ozon-Weltkongress (Wasser Berlin) 1981

Filippi, A., Tilkes, F., Beck, E.G., Kirschner, H. „ Wasserdesinfektion zahnärztlicher Behandlungseinheiten durch Ozon" Dtsch Zahnärztl Z 46: 485 (1991)

Filippi, A. „Der Einfluss von ozoniertem Wasser auf die epitheliale Wundheilung“

Dtsch Zahnärztl Z 56: 104-108 (2001)

Fisch, E.A. „L´ozone en Médecine Dentaire » Semaine Dentaire 17 : 36 (1935)

Freeman B.A., Miller, B.E., Mudd, J.B. « Reaction of Ozone with Human Erythrocytes » in « Assessing Toxic Effects of Environmental Pollutions” ( Lee, D., Mudd, B. ed.) Ann Arbor Science Publishers : 151-171 (1979)

Hänsler, J. “Gerät zur Entnahme von ozonhaltigem Gas mit Hilfe einer Spritze aus einem Ozonerzeuger“ D B Pat. 11 46 225 (1959)

Knoch, H.G., Roschke, W., Klug, W. „Die Sauerstoff-Ozontherapie in der Proktologie“ Aktuelle Koloproktologie 4: 161-173 (1987)

Lell, B., Viebahn, R., Kremsner, P. „ The Activity of Ozone Against Plasmodium Falciparum“ Ozone: Sci Eng 23: 89-93 (2001)

Léon, O.S., Menéndez, S., Merino, N., Castillo, R., Sam, S., Pérez, L., Cruz, E., Bocci, V.

“Ozone Oxidative Preconditioning: a protection against Cellular Damage by Free Radicals” Mediators of Inflammation 7: 289-294 (1998)

Payr. E. “Über Ozonbehandlung in der Chirurgie” Münch Med Wschr 82: 220-291 (1935)

Peralta, C., León, O.S., Xaus, C., Prats, N., Sala Planell, E., Puig-Parellada, P., Gelpí, E., Roselló-Catafau, J. „ Protective Effect of Ozone Treatment on the Injury Associated with Hepatic Ischemia-Reperfusion: Antioxidant-Prooxidant Balance“ Free Rad Res 31: 191-196 (1999)

Riva-Sanseverino, E. “Knee-Joint Disorders Treated by Oxygen- Ozone Therapy” Europa Medicophysica 25: 163-170 (1989)

Rokitansky, O., “Die Ozontherapie bei peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen” Dr.Med. 4: 10-12 (1977)

Schulz, S., Rodriguez, Z., Mutters, R., Bette, M., Menéndez, S., Carbajal, C., Hoffman, S. „Significant Increase on Survival in Lethal Peritonitis with Ozone and Antibiotics in Rats“ in Proceedings Intern Ozone Symposium Basel (1999)

Türk, R. „Ozontherapie in der zahnärztlichen Chirurgie“ Erfahrungsheilkunde 25: 177-179 (1976)

Washüttl, J., Salzer, H. „Die Entstehungsmöglichkeit verschiedener Abbauprodukte bei der Ozontherapie und deren medizinische Bedeutung“ Erfahrungsheilkunde 26: 209-219 (1977)

Washüttl, J., Viebahn, R. „Biochemische Aspekte der Ozon-Sauerstoff-Therapie“  
Ars Medici 5: 194-199 (1986)

Washüttl, J., Viebahn, R., Steiner I. „ Immunological Examinations in Patients with  
Chronic Conditions under Administration of Ozone Oxygen Mixtures”  
Ozone: Sci Eng 11: 411-417 (1989)

Werkmeister, H. „Ozon-Unterdruck Begasung bei chronischen Ulcerationen“  
Proceedings 5. Ozon Weltkongress ( Wasser Berlin) 1981

Wolff, A. „ Eine medizinische Verwendbarkeit des Ozons“ Dtsch Med Wschr 311  
(1915)

Wolff, H. „ Die Ozon-Eigenblutbehandlung“ Ozonosan 1968

Wolff, H. „Das Medizinische Ozon“ Verlag für Medizin Heidelberg 1979